

AN 1965:90796 HCAPLUS
 DN 62:90796
 OREF 62:16197g-h,16198a
 TI Indolylalkylguanidines
 PA N. V. Philips' Gloeilampenfabrieken
 SO 18 pp.
 DT Patent
 LA Unavailable

FAN.CNT 1

PI FR---1388973 19650212 FR <--
 BE---642025 BE
 NL---287416 NL

PRAI NL 19630103

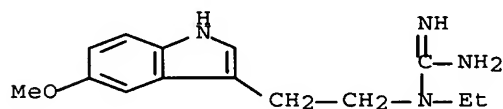
OS CASREACT 62:90796

AB Title compds. (I) and salts possess hypotensive action with very few side effects. To a solution of 19.62 g. N-ethyl-5-methoxytryptamine in 100 ml. absolute EtOH (acidified with alc. HCl to pH 4) is added 32.0 g. cyanamide. After boiling 16 hrs., the solution is cooled, filtered, and washed 3 times with 50 ml. absolute EtOH. The filtrate and washings are diluted with absolute ether until clear, cooled several hrs., filtered off and washed with ether to give the HCl salt of I (R = OMe, R1 = H, R2 = Et, n = 1), m. 188-9° (BuOH); nitrate m. 170-7°; benzoate m. 144-6°. Similarly prepared were the following hydrochlorides of I, HCl (R, R1, n, and m.p. given; R2 = H): OMe, Bu, 1, 187.5-90°; OMe, iso-Pr, 1, 178-80°; OMe, Me, 1, 220-3.5°; OCH2Ph, Et, 1, 194-6.5°; OH, Et, 1, 214-16.5°; OEt, Et, 1, 192-3.5°; H, Et, 1, 216-19°; OMe, Et, O, 186-90°, and OMe, Et, 1, (R2 = Ome) 189-91°.

L2 14 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN

IN Guanidine, 1-ethyl-1-[2-(5-methoxyindol-3-yl)ethyl]-, hydrochloride (8Cl)

MF C14 H20 N4 O . Cl H

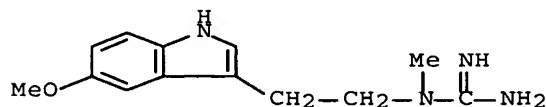


● HCl

L2 14 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN

IN Guanidine, 1-[2-(5-methoxyindol-3-yl)ethyl]-1-methyl-, hydrochloride (7Cl)

MF C13 H18 N4 O . x Cl H

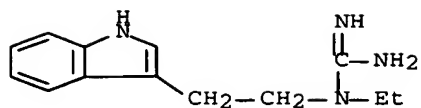


●x HCl

L2 14 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN

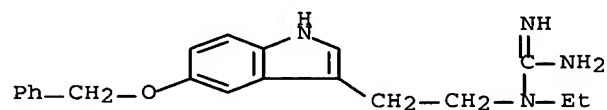
IN Guanidine, 1-ethyl-1-(2-indol-3-ylethyl)-, hydrochloride (7Cl)

MF C13 H18 N4 . x Cl H



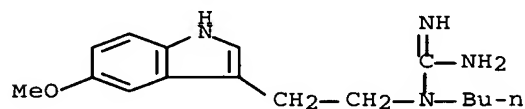
● x HCl

L2 14 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN
 IN Guanidine, 1-[2-[5-(benzyloxy)indol-3-yl]ethyl]-1-ethyl-, hydrochloride (7Cl)
 MF C20 H24 N4 O . x Cl H



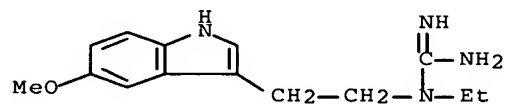
● x HCl

L2 14 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN
 IN Guanidine, N-butyl-N-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl]-, monohydrochloride (9Cl)
 MF C16 H24 N4 O . Cl H

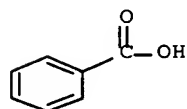


● HCl

L2 14 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN
 IN Guanidine, 1-ethyl-1-[2-(5-methoxyindol-3-yl)ethyl]-, benzoate (7Cl, 8Cl)
 MF C14 H20 N4 O . C7 H6 O2
 CM 1

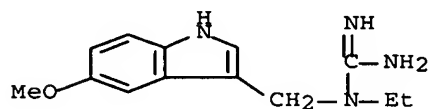


CM 2



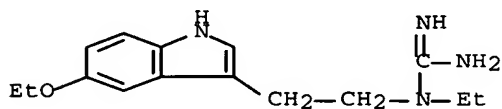
L2 14 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN

IN Guanidine, 1-ethyl-1-[(5-methoxyindol-3-yl)methyl]-, hydrochloride (7Cl)
MF C13 H18 N4 O . x Cl H



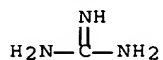
● x HCl

L2 14 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN
IN Guanidine, 1-[2-(5-ethoxyindol-3-yl)ethyl]-1-ethyl-, hydrochloride (7Cl)
MF C15 H22 N4 O . x Cl H

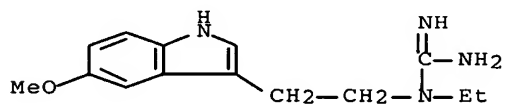


● x HCl

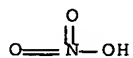
L2 14 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN
IN Guanidine (7Cl, 8Cl, 9Cl)
MF C H5 N3
CI COM



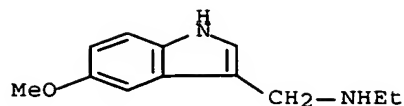
L2 14 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN
IN Guanidine, 1-ethyl-1-[2-(5-methoxyindol-3-yl)ethyl]-, mononitrate (8Cl)
MF C14 H20 N4 O . H N O3
CM 1



CM 2

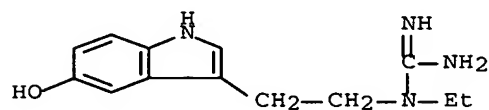


L2 14 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN
IN Indole, 3-[(ethylamino)methyl]-5-methoxy-, hydrochloride (7Cl)
MF C12 H16 N2 O . x Cl H



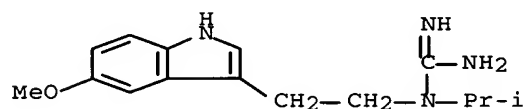
●x HCl

L2 14 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN
 IN Guanidine, 1-ethyl-1-[2-(5-hydroxyindol-3-yl)ethyl]-, hydrochloride (7Cl)
 MF C13 H18 N4 O . x Cl H



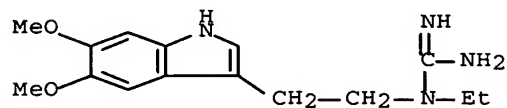
●x HCl

L2 14 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN
 IN Guanidine, 1-isopropyl-1-[2-(5-methoxyindol-3-yl)ethyl]-, hydrochloride (7Cl)
 MF C15 H22 N4 O . x Cl H



●x HCl

L2 14 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN
 IN Guanidine, N-[2-(5,6-dimethoxy-1H-indol-3-yl)ethyl]-N-ethyl-, monohydrochloride (9Cl)
 MF C15 H22 N4 O2 . Cl H



● HCl

ALL ANSWERS HAVE BEEN SCANNED

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE
 SERVICE
 de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

BREVET D'INVENTION

P.V. n° 959.169

N° 1.388.973

Classification internationale : A 61 k — C 07 d



Nouvelles indolylalkyl-guanidines et leur préparation.

Société dite : N. V. PHILIPS' GLOEILAMPENFABRIEKEN résidant aux Pays-Bas.

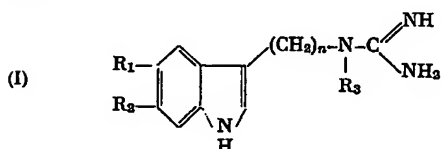
Demandé le 2 janvier 1964, à 15^h 53^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 4 janvier 1965.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 7 de 1965.)

(Demande de brevet déposée aux Pays-Bas le 3 janvier 1963, sous le n° 287.416, au nom de la demanderesse.)

La présente invention a pour objet de nouvelles indolylalkyl-guanidines répondant à la formule générale I :



dans laquelle :

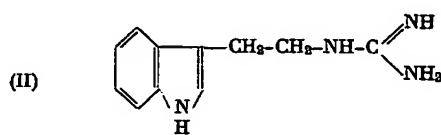
R₁ et/ou R₂ représentent un atome d'hydrogène, un groupe hydroxyle, un groupe benzyloxy ou un groupe alcoxy comportant 1 à 5 atomes de carbone; n = 1 ou 2; et

R₃ est un groupe alkyle comportant 1 à 5 atomes de carbone,

ainsi que les sels que forment ces composés par addition avec des acides. Parmi ces sels il y a lieu de mentionner par exemple les sels formés avec l'acide chlorhydrique, l'acide nitrique l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide sulfamique, l'acide acétique, l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide ascorbique, l'acide benzoïque, l'acide p-aminobenzoïque, l'acide mandélique et l'acide salicylique.

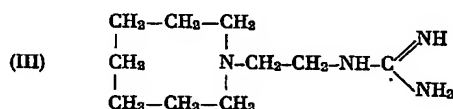
La demanderesse a trouvé que ce groupe de composés présente d'intéressantes propriétés pharmacologiques. Entre autres on a constaté, au cours d'essais sur des mammifères, un effet hypotensif accompagné d'effets secondaires extrêmement minimes, alors que la toxicité de ces composés est si basse qu'ils conviennent particulièrement bien à l'emploi dans des produits pharmaceutiques servant à traiter les cas d'hypertension.

L'effet hypotensif des composés conformes à l'invention est d'autant plus surprenant que, dans des essais analogues, le composé connu répondant à la formule II :



(Beilstein 22, II, 348) provoque au contraire une augmentation de la pression vasculaire.

Comparativement aux dérivés de guanidine connus, exerçant un effet hypotensif, comme par exemple la guanéthidine connue, répondant à la formule III :

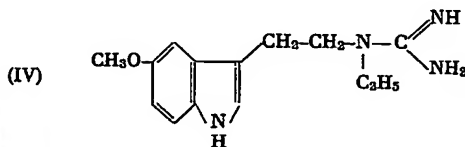


les composés conformes à l'invention présentent l'avantage de ne pas ou guère provoquer d'augmentation de la tension vasculaire immédiatement après leur administration, avant l'abaissement de ladite tension.

On a en outre constaté que lors de l'administration des nouveaux composés à des animaux d'essai, il ne se produit pas d'irrégularités dans l'électrocardiogramme de ces animaux.

En particulier, les composés répondant à la formule I et leurs sels, pour lesquels R₂ est de l'hydrogène, R₁ un groupe méthoxy ou un groupe hydroxyle, n = 2 alors que R₃ est un groupe éthyle, exercent une forte action hypotensive.

Le composé répondant à la formule IV :

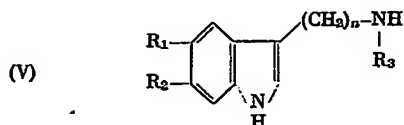


et ses sels présentent la combinaison la plus favorable de propriétés; ils exercent en effet un bon effet hypotensif sans augmentation de pression vasculaire précédant cet effet, avec une légère bradycardie et une faible toxicité. De plus, les sels de ce composé présentent une bonne stabilité chimique.

Les composés conformes à l'invention peuvent être préparés suivant des méthodes connues pour la préparation de ce type de composés et suivant des méthodes analogues.

A ce sujet, il y a lieu de mentionner Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, 4^e éd., t. VIII, p. 182-189.

Pour préparer les composés conformes à l'invention, on peut par exemple introduire le groupe amidine $\text{—C}(\text{NH})=\text{NH}_2$ sur l'atome d'azote exocyclique de l'amine répondant à la formule V :

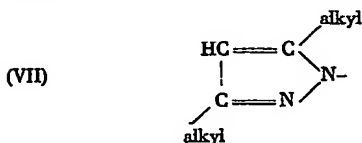


par réaction de l'amine ou d'un sel de cette amine avec le cyanamide ou avec un dérivé réactif du cyanamide répondant à la formule VI :

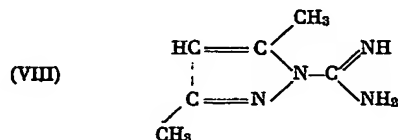


ou un sel de celui-ci, formule dans laquelle X est un reste qui peut facilement être remplacé par le groupe amino. Parmi ces radicaux X, il y a lieu de mentionner par exemple les radicaux -O-alkyles ou S-alkyles, de préférence les groupes méthoxy, éthoxy, méthylthio ou éthylthio, ou un groupe HO₂S. Comme autres groupes X facilement remplaçables, on peut citer des groupes hétérocycliques contenant dans leur cycle au moins deux atomes d'azote dont au moins l'un est lié à l'atome de carbone du groupe amidine, par exemple des groupes pyrazolyle, imidazolyle, triazolyle ou tétrazolyle éventuellement porteurs de groupes alkyles à bas poids moléculaire.

De bons résultats sont obtenus par exemple dans le cas où l'on utilise des dérivés réactifs du cyanamide répondant à la formule VI, dans laquelle X est un reste dialkylpyrazolyle répondant à la formule VII :



Les groupes alkyles portés par le noyau pyrazole contiennent chacun, de préférence, 1 à 4 atomes de carbone. On fait par exemple réagir une amine répondant à la formule V avec un sel d'addition d'acide, par exemple le chlorhydrate, le sulfate, le phosphate ou le nitrate, d'un composé répondant à la formule VIII :



et il se forme avec séparation de 3.5-diméthylpyrazole, le sel d'addition d'acide de l'indolalkyl-guanidine répondant à la formule I. Il est préférable d'effectuer la réaction dans un solvant, tel que l'eau, un alcool, par exemple l'éthanol ou le méthanol, le diméthylformamide ou des mélanges de ces solvants ou d'autres, inertes pour la réaction.

On a constaté que les composés conformes à l'invention peuvent être obtenus avec un bon rendement lorsqu'on fait réagir avec le cyanamide une amine répondant à la formule V ou un sel de cette amine. De préférence, on utilise un sel de l'amine avec un acide fort tel que par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide nitrique, l'acide sulfurique ou l'acide picrique. La réaction peut être effectuée sans solvant en chauffant les partenaires réactionnels ensemble jusqu'à fusion mais, de préférence, on utilisera un solvant. Comme solvants on peut envisager, par exemple, l'eau, des alcools, tels que le méthanol ou l'éthanol, le chlorobenzène ou le diméthylformamide, ou des mélanges de ces solvants. Lorsqu'on fait usage d'un solvant, la réaction se fait ordinairement à une température comprise entre 20 °C et 200 °C mais, de préférence, à la température d'ébullition du mélange de réaction.

Il est également possible d'effectuer la réaction d'une manière telle que le cyanamide soit d'abord formé dans le milieu de réaction, par exemple par réaction du cyanamide calcique (CaCN₂) avec le solvant.

De préférence, on utilise un large excès (2 à 10 fois) de cyanamide car, lors de cette réaction, une partie du cyanamide est soustraite à la réaction du fait qu'il se forme également du dicyanodiamide par une réaction secondaire.

Après addition du cyanamide au sel de l'amine répondant à la formule V, on obtient immédiatement un sel de l'indolalkyl-guanidine répondant à la formule I, qui peut être isolé comme tel du mélange de réaction suivant les méthodes usuelles. De ce sel on peut libérer la base libre suivant des méthodes connues, par exemple en reprenant le sel dans l'eau, en ajoutant un alcali à cette solution aqueuse et en extrayant ensuite la guanidine, base

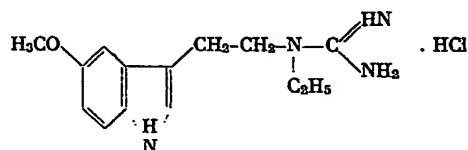
libre à l'aide d'un liquide organique non miscible à l'eau.

Suivant l'invention, les nouveaux composés répondant à la formule I et leurs sels sont mis sous une forme d'administration appropriée à la thérapeutique, cela par des méthodes connues. On obtient ainsi de nouveaux produits pharmaceutiques qui ont pour particularité de renfermer au moins l'un des nouveaux composés conformes à l'invention en une concentration de 1 à 1500 mg par unité de dose.

Il est bien entendu que la présente invention ne concerne pas les corps décrits lorsqu'ils sont utilisés en thérapeutique.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée.

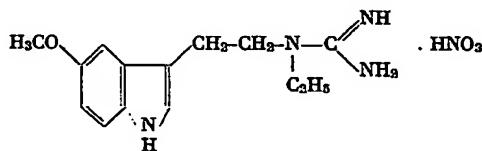
Exemple 1. — Chlorhydrate de 1-éthyl-1-[2-(5-méthoxy-indol-3-yl)-éthyl]-guanidine :



On acidifie avec précaution une solution de 19,62 g de N-éthyl-5-méthoxy-tryptamine dans 100 ml d'éthanol absolu à l'aide d'acide chlorhydrique alcoolique jusqu'à pH 4. Après addition de 42,0 g de cyanamide, on fait bouillir la solution pendant seize heures. Après refroidissement, le dicyanodiamide cristallisé est séparé par essorage et lavé à trois reprises avec 50 ml d'éthanol absolu. Le filtrat et le liquide de lavage sont rassemblés et dilués avec de l'éther absolu jusqu'à ce que la solution soit encore tout juste non trouble. Après quelques heures de séjour dans l'armoire frigorifique, la substance cristallisée est séparée par essorage et lavée à l'éther absolu. Le rendement est de 20,66 g (point de fusion 182-183 °C).

Après cristallisation dans 100 ml de n-butanol on obtient 18,44 g de chlorhydrate de 1-éthyl-1-[2-(5-méthoxy-indol-3-yl)-éthyl]-guanidine à point de fusion de 188-189 °C.

Exemple 2. — Nitrate de 1-éthyl-1-[2-(5-méthoxy-indol-3-yl)-éthyl]-guanidine :



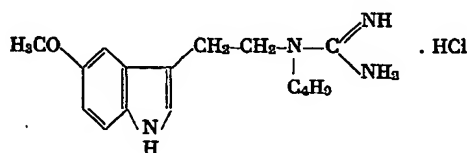
On dissout 0,30 g du chlorhydrate de l'exemple 1 dans 4 ml d'eau, puis on ajoute 4,0 g de nitrate

d'ammonium. Le nitrate de guanidine cristallise. Après essorage, lavage à l'aide d'un peu d'eau et séchage à l'air, la substance pèse 0,32 g, point de fusion 170-177 °C. Après deux recristallisations dans un mélange d'alcool et d'éther, on obtient 0,24 g du sel cherché qui fond à 181-183,5 °C.

Exemple 3. — Benzoate de 1-éthyl-1-[2-(5-méthoxy-indol-3-yl)-éthyl]-guanidine.

On dissout 0,15 g du chlorhydrate de l'exemple 1 dans 1 ml d'eau, après quoi on ajoute 0,60 g de benzoate de sodium. On obtient une solution limpide au sein de laquelle, lorsqu'on gratte, le benzoate de guanidine cristallise. Après essorage, lavage à l'eau et séchage à l'air, la substance pèse 0,20 g. Après recristallisation dans un mélange d'alcool et d'éther, on obtient 0,13 g du sel cherché, qui fond à 144-146 °C.

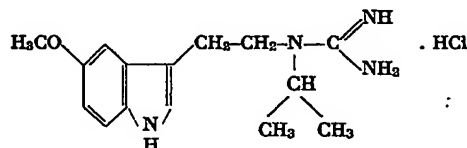
Exemple 4. — Chlorhydrate de 1-butyl-1-[2-(5-méthoxy-indol-3-yl)-éthyl]-guanidine :



Dans cet exemple on part de la N-butyl-5-méthoxy-tryptamine, corps qui bout à 160-164 °C sous 0,2 mm de Hg et fond à 57-68 °C et que l'on obtient en faisant réagir la 5-méthoxy-tryptamine avec le chlorure de butyryle puis en réduisant l'amide à l'aide de LiAlH₄.

Cette N-butyl-5-méthoxy-tryptamine est transformée, de la manière décrite à l'exemple 1, par un traitement au cyanamide, en chlorhydrate de guanidine correspondant qui fond à 187,5-190 °C.

Exemple 5. — Chlorhydrate de 1-isopropyl-1-[2-(5-méthoxy-indol-3-yl)-éthyl]-guanidine :

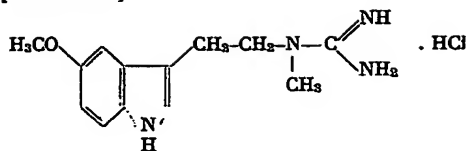


En faisant réagir le chlorure de 5-méthoxy-indol-3-glyoxyloyle avec l'isopropylamine dans l'éther on obtient le N-isopropyl-5-méthoxy-indol-3-glyoxylamide (point de fusion : 216-218 °C) que l'on réduit, à l'aide de LiAlH₄, en N-isopropyl-5-méthoxy-tryptamine. Selon la méthode décrite dans l'exemple 1, on transforme cette amine en chlorhydrate de guanidine correspondant qui fond à 178-180 °C.

Exemple 6. — Chlorhydrate de 1-[2-(5-méthoxy-indol-3-yl)-éthyl]-1-méthyl-guanidine :

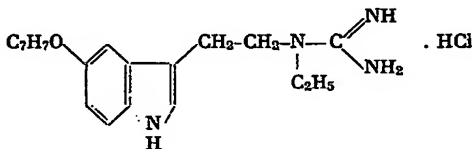
[1.388.973]

— 4 —



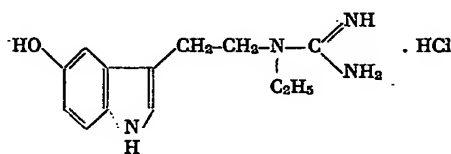
Suivant la méthode décrite dans l'exemple 1, on transforme la 5-méthoxy-N-méthyl-tryptamine en chlorhydrate de guanidine correspondant qui fond à 220-223,5 °C.

Exemple 7. — Chlorhydrate de 1-[2-(5-benzyloxy-indol-3-yl)-éthyl]-1-éthyl-guanidine :



Suivant la méthode décrite dans l'exemple 1, on transforme la 5-benzyloxy-N-éthyltryptamine en chlorhydrate de guanidine correspondant qui fond à 194-196,5 °C.

Exemple 8. — Chlorhydrate de 1-éthyl-1-[2-(5-hydroxy-indol-3-yl)-éthyl]-guanidine :



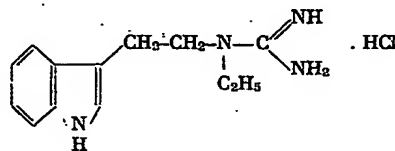
On dissout 2,00 g de chlorhydrate de 1-[2-(5-benzyloxy-indol-3-yl)-éthyl]-1-éthyl-guanidine dans 40 ml d'éthanol absolu et, après addition de 2,5 ml d'une solution à 1 % de PdCl₂ et de 0,25 g de charbon actif, on hydrogène à la température ambiante normale et à la pression de 1,1 atmosphère. Lorsque l'absorption d'hydrogène est terminée on filtre la solution et on évapore le filtrat sous vide. Après lavage à l'éther, le résidu, en grande partie solide, est chauffé avec 20 ml de n-butanol. Après refroidissement, la substance solide est séparée par essorage et lavée au n-butanol froid. Le rendement est de 1,28 g (point de fusion : 214-216,5 °C).

Exemple 9. — Chlorhydrate de 1-[2-(5-éthoxy-indol-3-yl)-éthyl]-1-éthyl-guanidine.

A partir du 5-éthoxy-indole, on forme, avec du chlorure d'oxalyde, le chlorure de 5-éthoxy-indol-3-glyoxyloyle (point de fusion de 125-133 °C avec décomposition). Ce chlorure d'acide est transformé, à l'aide d'une solution aqueuse d'éthylamine à 33 %, en N-éthyl-glyoxylamide correspondant (point de fusion : 132,5-134 °C) qui est ensuite réduit à l'aide de LiAlH₄ en 5-éthoxy-N-éthyltryptamine

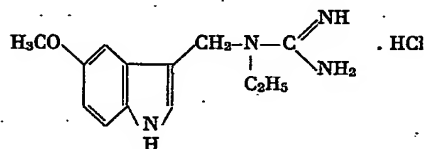
(point d'ébullition sous 0,15 mm de Hg : 169-171 °C; point de fusion : 75-81 °C). Suivant la méthode décrite dans l'exemple 1, cette amine est transformée en chlorhydrate de guanidine correspondant, qui fond à 192-193,5 °C.

Exemple 10. — Chlorhydrate de 1-éthyl-1-(2-(indol-3-yl)-éthyl)-guanidine :



Suivant la méthode décrite dans l'exemple 1, on transforme la N-éthyl-tryptamine en chlorhydrate de guanidine correspondant qui fond à 216-219 °C.

Exemple 11. — Chlorhydrate de 1-éthyl-1-[(5-méthoxy-indol-3-yl)-méthyl]-guanidine :



a. 3-(éthylaminoéthyl)-5-méthoxy-indole.

A une solution de 5,04 g de 3-formyl-5-méthoxy-indole dans 150 ml d'éthanol, on ajoute 0,40 g de catalyseur d'Adams et 10 ml de solution à 33 % d'éthylamine dans l'eau. On hydrogène le mélange. Lorsque l'absorption d'hydrogène est terminée on filtre la solution et on évapore le filtrat sous vide à environ 40 °C jusqu'à disparition de l'éthanol. L'amine cristallisée est reprise dans 150 ml d'éther. La solution est lavée à trois reprises avec 20 ml d'eau et séchée sur Na₂SO₄, après quoi l'éther est évaporé sous vide. Le résidu (5,1 g) est transformé en chlorhydrate par dissolution dans 15 ml d'éthanol absolu et par acidification jusqu'à pH 4 à l'aide d'acide chlorhydrique alcoolique. La solution est diluée avec de l'éther absolu jusqu'au point où il ne se produit tout juste pas encore de trouble. Il cristallise 4,51 g de chlorhydrate de 3-(éthylamino-méthyl)-5-méthoxy-indole à point de fusion de 159-161 °C. Après recristallisation dans un mélange d'éthanol et d'éther on obtient 4,16 g de produit fondant à 167-167,5 °C.

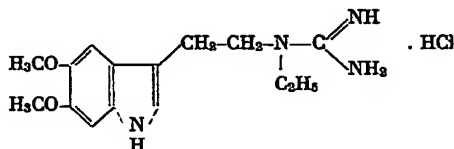
b. Chlorhydrate de 1-éthyl-1-(5-méthoxy-indol-3-yl)-méthyl-guanidine.

A une suspension de 5,40 g de chlorhydrate de 3-(éthylaminométhyl)-5-méthoxy-indole dans 25 ml d'éthanol absolu on ajoute 11,0 g de cyanamide. On fait bouillir le mélange pendant quinze heures et, après refroidissement, on sépare par essorage le dicyanamide qui a cristallisé et on le

lave à trois reprises avec 10 ml d'éthanol absolu. Le filtrat et le liquide de lavage sont rassemblés et dilués à l'aide d'éther absolu jusqu'au point où l'on ne constate tout juste pas encore de trouble. Il cristallise 1,72 g de substance à point de fusion de 181-188 °C.

Après cristallisation, à l'aide de 50 ml d'éthanol et de 95 ml d'éther absolu, on obtient 1,44 g de chlorhydrate de 1-éthyl-1-(5-méthoxy-indol-3-yl)-méthyl-guanidine à point de fusion de 186-190 °C.

Exemple 12. — Chlorhydrate de 1-éthyl-1-[2-(5.6-diméthoxyindol-3-yl)-éthyl]-guanidine :

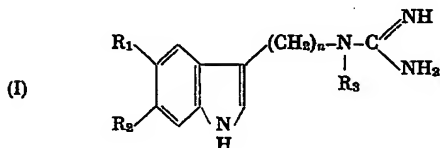


Suivant la méthode décrite dans l'exemple 1, on transforme la N-éthyl-5.6-diméthoxytryptamine en chlorhydrate de guanidine correspondant qui fond à 189-191 °C.

RÉSUMÉ

La présente invention comprend notamment :

1° A titre de produits industriels nouveaux, les indolylalkyl-guanidines répondant à la formule I :



dans laquelle :

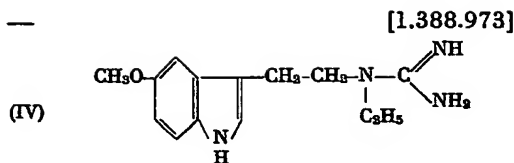
R₁ et/ou R₂ représentent un atome d'hydrogène, un groupe hydroxyle, un groupe benzyloxy ou un groupe alcoxy comportant 1 à 5 atomes de carbone; n est égal à 1 ou 2; et

R₃ est un groupe alkyle comportant 1 à 5 atomes de carbone, ainsi que les sels que forment ces composés avec des acides.

2° Les variétés suivantes des composés spécifiés sous 1° :

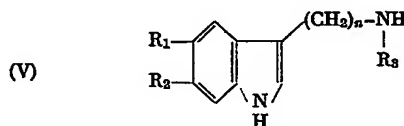
a. Dans la formule I, R₁ est un groupe hydroxyle, R₂ est l'hydrogène, R₃ est un groupe éthyle et n est égal à 2;

b. Dans la formule I, R₁ est un groupe méthoxy, R₂ est l'hydrogène, R₃ est un groupe éthyle et n est égal à 2, l'indolylalkyl-guanidine répondant alors à la formule IV :



3° Un procédé de préparation des indolylalkyl-guanidines spécifiées sous 1° et 2°, procédé qui consiste à mettre en œuvre les méthodes connues pour la synthèse de composés de ce genre ou des méthodes analogues, en particulier à opérer comme indiqué dans les paragraphes a à f ci-dessous qui peuvent être pris isolément ou suivant les diverses combinaisons possibles :

a. Dans une amine répondant à la formule V :



dans laquelle R₁, R₂, R₃ et n ont les significations indiquées sous 1°, on introduit le groupe amidine :



par réaction de l'amine ou d'un sel de cette amine avec le cyanamide ou avec un dérivé réactif du cyanamide répondant à la formule VI ou d'un sel de ce dérivé :

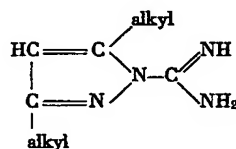


formule dans laquelle X est un reste pouvant être facilement remplacé par le groupe amino;

b. On fait réagir un sel d'une amine répondant à la formule V avec le cyanamide;

c. On fait réagir une amine répondant à la formule V ou un sel de cette amine avec un composé répondant à la formule VI ou un sel de ce composé, formule dans laquelle X est un groupe -O-alkyle, un groupe -S-alkyle, un groupe de HO₂S ou un groupe hétérocyclique comportant dans son cycle au moins deux atomes d'azote dont l'un est lié au groupe d'amidine;

d. On fait réagir une amine répondant à la formule V ou un sel de cette amine avec un composé répondant à la formule :



[1.388.973]

— 6 —

ou un sel de ce composé, dans lequel les groupes alkyles comportent 1 à 4 atomes de carbone;

e. On prépare des composés répondant à la formule I et des sels de ces composés, formule dans laquelle $R_2 = \text{hydrogène}$, $R_1 = \text{groupe hydroxyle}$, ou méthoxy, $n = 2$ et $R_3 = \text{groupe éthyle}$;

f. On prépare un composé répondant à la formule IV et des sels de ce composé.

Société dite :

N. V. PHILIPS' GLOEILAMPENFABRIEKEN

Par procuration :

J. CASANOVA (Cabinet ARMENGAUD jeune)